

Nachsorge bei kolorektalen Polypen und Karzinomen

Risikostratifizierung und aktuelle Empfehlungen

Kaspar Truninger

Das kolorektale Karzinom (KRK) bleibt auch bei leicht rückläufiger Inzidenz die zweithäufigste Ursache der Krebssterblichkeit in westlichen Ländern. Trotz Fortschritten der chirurgischen, onkologischen und radioonkologischen Therapien ist das Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der wichtigste prädiktive Faktor für das Überleben. Entscheidend ist deshalb die frühzeitige Diagnose, allerdings sind Adenome und Tumorfrühstadien häufig asymptomatisch. Im Folgenden werden die aktuellen Empfehlungen zur Nachsorge bei kolorektalen Polypen und Karzinomen gemäss den soeben revidierten Richtlinien der Schweizerischen Gesellschaft für Gastroenterologie dargestellt.

Screeninguntersuchungen bei beschwerdefreien Individuen werden mit dem Ziel durchgeführt, durch Entfernung von Adenomen die Inzidenz und durch Erfassung von kurativen Tumorfrühstadien die Mortalität des KRK zu senken. Adenome gelten in der überwiegenden Mehrzahl als Vorläufer des KRK, wobei ein Zeitraum der malignen Transformation



Dr. K. Truninger

der sogenannten Adenom-Karzinom-Sequenz von rund zehn Jahren angenommen wird. Die Biologie des KRK ist somit geeignet für Screeninguntersuchungen wie für die Überwachung nach therapierter kolorektaler Neoplasie. Grundlage der endoskopischen Nachsorge nach Adenomresektion ist das erhöhte Risiko für das Entstehen von Rezidivpolypen und KRK. Eine Nachsorge nach kurativer Primärtherapie von Patienten mit KRK wird mit der Zielsetzung durchgeführt, Zweitneoplasien und asymptomatische Tumorrezidive zu erfassen, um durch eine erneute kurative Operation oder andere Therapien die Prognose zu verbessern.

Nachsorge nach endoskopischer Resektion kolorektaler Polypen

Voraussetzung für die nachfolgenden Ausführungen ist die vollständige initiale Koloskopie bei optimal gereinigtem Kolon mit kompletter Abtragung von Adenomen (sog. Clearing Colonoscopy), welche vollständig geborgen und komplett histologisch aufgearbeitet werden.

„Nach einer optimalen Koloskopie mit Polypenentfernung bestimmen Patientenfaktoren und solche des Polypen die risikostratifizierte endoskopische Nachkontrolle.“

Die Detektionsrate von Adenomen und KRK hängt entscheidend von der Qualität der Darmvorbereitung ab. Diese ist besonders im rechtsseitigen Hemikolon gelegentlich ungenügend, in welchem gehäuft flache Polypen zu finden sind, deren Detektion eine optimale Lavagierung bedingt.

Obschon letztlich keine direkte Evidenz für den Nutzen der Post-Polypektomie-Nachsorge nach Clearing Colonoscopy besteht, wird diese empfohlen. Dies deshalb, weil Daten diverser Studien das Auftreten von Rezidivadenomen bei 20 bis 50 Prozent der Patienten innert drei bis vier Jahren nach Polypektomie dokumentierten, was deutlich über der beobachteten Inzidenz von 15 bis 20 Prozent liegt (1, 2). Seitens der Polypen sind Grösse, Histologie und Multiplizität die wichtigsten Prädiktoren für Rezidivadenome, seitens des Patienten ist die Familienanamnese zu beachten (KRK, kolorektale Adenome, Hinweise für hereditäre Syndrome wie HNPCC, FAP usw.).

Kontrollintervalle gemäss Risikostratifizierung

Bezüglich Zeitpunkt der Kontrollendoskopie und Kontrollrhythmus nach kompletter Abtragung von Adenomen bestehen verschiedene Empfehlungen. Akzeptiert ist ein risikostratifiziertes Vorgehen, dabei erfolgt die Risikobeurteilung anhand obgenannter Faktoren der entfernten Polypen und des Patienten. Für die niedrigere Risikokategorie wird eine Kontrolle

nach fünf Jahren und danach, bei bledem Befund, keine weitere koloskopische Kontrolle empfohlen (1–2 tubuläre Adenome < 10 mm, keine hochgradige Epitheldysplasie, keine betroffenen erstgradigen Verwandten). Bei der Gruppe mit höherem Risiko wird eine erste Kontrolle nach drei Jahren und danach, auch bei bledem Befund, eine erneute koloskopische Kontrolle nach fünf Jahren empfohlen (> 2 tubuläre Adenome > 10 mm, hochgradige Epitheldysplasie; tubulo-villöse und villöse Adenome: unabhängig von Anzahl, Grösse, Dysplasie; betroffene erstgradige Verwandte). Die Durchführung einer zweiten Surveillance-Koloskopie nach bledem Befund beruht auf der Tatsache, dass die Rate verpasster Adenome > 10 mm Grösse beträchtliche 6 Prozent beträgt und das Potenzial eines Polypen zur malignen Transformation von dessen Grösse wie auch der Histologie abhängt.

Auf der Grundlage dieser Risikostratifizierung hat die Schweizerische Gesellschaft für Gastroenterologie (SGG/SSG) revidierte Empfehlungen zur Nachsorge nach Resektion von kolorektalen Polypen publiziert, dargestellt in *Tabelle 1* (3). Im Einzelfall sollen auch Lebenserwartung, Komorbidität und andere Risikofaktoren bei der Planung der Nachsorge berücksichtigt werden. Auf die Surveillance-Koloskopie beim Vorliegen eines hereditären Syndroms wird hier nicht weiter eingegangen.

Individuelle Kontrollintervalle

Gesondert zu betrachten sind diverse Situationen wie beispielsweise eine Piecemeal-Resektion und die fraglich vollständige Adenom-

„Die meisten Rezidive kolorektaler Karzinome treten innerhalb der ersten fünf Jahre auf, insbesondere in den ersten drei Jahren.“

resektion. In diesen Situationen muss der Untersucher das Zeitintervall bis zur endoskopischen Kontrolle individuell festlegen, üblicherweise ist diese innert drei bis vier Monaten indiziert. Bei einem endoskopisch entfernten Adenom mit pT1-Karzinom («maligner Polyp») kann wegen der günstigen Prognose

auf eine nachfolgende chirurgisch-onkologische Resektion verzichtet werden, sofern eine Low-risk-Situation vorliegt: vollständige endoskopische und histologische Resektion, Differenzierungsgrad G1/G2, keine Gefässinvasion. Auf der anderen Seite bedeutet dies, dass bei

einer endoskopisch unvollständig resezierten Low-risk-Situation sowie bei endoskopisch vollständig resezierter High-risk-Situation eine Operation erforderlich ist (Resektionsrand histologisch nicht karzinomfrei, Differenzierungsgrad G3, Gefässinvasion).

Serrated Adenoma

In den Neunzigerjahren wurde der Begriff des «Serrated Adenoma» (gezahnter Polyp) geprägt. Dieser Polypentypus enthält sowohl Anteile des typischen Adenoms wie solche des hyperplastischen Polypen. Es werden verschiedene Gruppen von gezahnten Polypen mit unterschiedlichem Potenzial zur malignen Transformation unterschieden. Der kleine, im Sigma und Rektum lokalisierte hyperplastische Polyp bedarf keiner endoskopischen Nachkontrolle. Dagegen soll bei Vorliegen eines hyperplastischen Polypen oberhalb des Sigmas, bei einer Grösse > 10 mm und bei mehr als 20 Polypen dieses Typs eine Surveillance-Koloskopie nach drei und nach fünf Jahren erfolgen. Diese Empfehlungen beruhen auf gut gestützten epidemiologischen, morphologischen und molekularbiologischen Befunden, welche das Vorliegen einer Sequenz von hyperplastischem Polypen – Serrated-Adenoma – KRK beschreiben (serrated pathway) (4).

Nicht neoplastische Polypen

Nach Abtragung nicht neoplastischer Polypen (entzündliche Pseudopolypen, distale hyperplastische Polypen) ist eine endoskopische Kontrolle nicht notwendig. Dies gilt allerdings nicht für nicht neoplastische Polyposen, da diese mit einem erhöhten KRK-Risiko einhergehen (hyperplastische Polypose, juvenile Polypose, Peutz-Jeghers-Syndrom).

Nachsorge nach kurativ operiertem kolorektalem Karzinom

Nach kurativer Therapie eines KRK besteht ein erhöhtes Risiko für lokale und lokoregionäre Rezidive, Fernmetastasen und Zweiteoplasien (synchrone/metachrone KRK und Adenome). Der Wert einer strukturierten Tumornachsorge dient dem Erkennen von Befunden, welche erneut kurativ behandelt werden können. Eine grosse 2007 publizierte japanische Studie bestätigte das bekanntermassen zunehmende Rezidivrisiko in Abhängigkeit des initialen Tumorstadiums (in Tumorstadium I, II, III je 3,7%, 15,3%, 30,8%) (5). Die meisten Rezidive traten innerhalb der ersten fünf Jahre auf, insbesondere in den ersten drei Jahren, weniger als 1 Prozent manifestieren sich später, und dies unabhängig vom Tumorstadium. Das Risiko für Tumorrezidive wird im Weiteren beeinflusst von der Qualität des Operationsverfahrens und auch dem genetisch determinierten Rezidivrisiko.

Insgesamt wurden bisher sieben randomisierte prospektive Studien publiziert, welche den Effekt einer intensiven versus nicht intensiven Nachsorge mit unterschiedlichen Schemata

Tabelle 1: Empfehlungen zur Nachsorge nach koloskopischer Polypektomie (3)

Charakteristika des/der Polypen	Koloskopieintervall	Koloskopieintervall (nach blander erster Kontrollkoloskopie)
tubuläres Adenom 1–2 Polypen ≤ 10 mm Grösse keine hochgradige Epitheldysplasie keine betroffenen erstgradigen Verwandten	5 Jahre	Stopp
tubuläres Adenom > 2 Polypen > 10 mm Grösse hochgradige Epitheldysplasie betroffene erstgradige Verwandte	3 Jahre	5 Jahre
tubulo-villöses Adenom, villöses Adenom und Serrated Adenom jede Anzahl jede Grösse jeder Dysplasiegrad		
hyperplastischer Polyp proximal des Sigmas > 20 Polypen > 10 mm Grösse	3 Monate (bei blandem Befund, danach 3 Jahre)	5 Jahre
pT1-Karzinom im Polyp (maligner Polyp) endoskopisch vollständige Resektion Resektionsrand histologisch karzinomfrei Differenzierungsgrad G1/G2 keine Gefässinvasion		
pT1-Karzinom im Polyp (maligner Polyp) endoskopisch unvollständige Resektion Resektionsrand histologisch nicht karzinomfrei Differenzierungsgrad G3 Gefässinvasion		
	grundsätzlich onkologisch-chirurgische Resektion indiziert	

Bemerkungen: Als Voraussetzung für diese Empfehlungen gelten eine vollständige Koloskopie bei bester Beurteilbarkeit (optimale Darmreinigung), die vollständige endoskopische Polypenabtragung mit kompletter Bergung und histologischer Aufarbeitung der Polypen, keine Hinweise für ein hereditäres Syndrom oder andere Risikofaktoren des kolorektalen Karzinoms (chronisch-entzündliche Darmerkrankungen usw.).

Tabelle 2: Empfehlungen zur Nachsorge nach kurativ operiertem kolorektalem Karzinom (3)

	Monate postoperativ						
	6	12	18	24	36	48	60
klinische Untersuchung CEA-Bestimmung	vierteljährlich		halbjährlich			+	+
Koloskopie		+				+	
CT-Thorax, Abdomen		+		+	+	+	+
Rektumkarzinom							
Rektosigmoidoskopie und Endosonografie	+	+	+	+			

Bemerkungen: Die präoperative CEA-Bestimmung wird empfohlen, ebenso der grosszügige Einsatz der Bildgebung im Falle eines postoperativen CEA-Anstiegs. Bei optimaler Schallqualität ist die Abdomensonografie eine valable Alternative zur Abdomen-CT. Bei blander Koloskopie vier Jahre postoperativ empfehlen sich danach endoskopische Kontrollen im Fünf-Jahres-Intervall.

evaluiert haben. In einer Metaanalyse wurden die Daten von sechs dieser Studien gepoolt, und dabei zeigte sich eine um rund 20 Prozent gesenkte Fünf-Jahres-Mortalität (absolute Risikoreduktion von 7%) zugunsten der intensiven Nachsorge (6). Dieser beschränkte Nutzen bei einer Datenlage, welche – strikt evidenzbasiert – eher knapp ist, kann nicht einer einzelnen Untersuchung zugeordnet werden. Die Indikation für die verschiedenen Untersuchungsmethoden muss deshalb in der praktischen Umsetzung hinsichtlich Sinn und Nutzen überprüft werden.

“Der genaue Stellenwert diverser bildgebender Verfahren, welche Lokalrezidive, Leber- und Lungenmetastasen zu erfassen suchen, ist weiterhin offen.”

Eine vollständige prä- oder postoperative (bei präoperativ endoskopisch nicht passierbarer Tumorstenose) Koloskopie ist zwingend, da in 2 bis 7 Prozent der Fälle synchrone Zweitkarzinome vorhanden sind. Endoluminale Anastomosenrezidive sind selten, auch beim Rektumkarzinom seit Etablierung der totalen mesorektalen Resektion und der Einführung multimodaler Therapiekonzepte (neo-adjuvante Radiochemotherapie). Die Surveillance-Koloskopie dient somit insbesondere dem Erfassen von metachronen Neoplasien. Entgegen einer früheren Studie, welche keinen Nachteil der fünfjährigen Koloskopie ergab, zeigte sich in einer kürzlich publizierten, prospektiv randomisierten Studie eine höhere Überlebensrate bei jährlicher postoperativer Kontrollkoloskopie bei Patienten mit Tumorstadium II und Rektumtumoren, da durch die engmaschige endoskopische Kontrolle häufig kurativ resektable Karzinome detektiert wurden (7). Aufgrund dieser Resultate und der Zusammenstellung von Daten der Nachsorgekoloskopien bei über 9000 Patienten wurde das Zeitintervall für die erste postoperative Kontrollkoloskopie von früher drei Jahren auf neu ein Jahr verkürzt. Ebenso wird neu eine zweite endoskopische Kontrolle nach einem Intervall von drei Jahren (bisher 5 Jahre) empfohlen (Tabelle 2).

CEA-Wert

Die präoperative CEA-Titer-Bestimmung wird empfohlen, um bei einem postoperativen Anstieg Hinweise für das Vorliegen eines Lokalrezidivs und von Metastasen zu haben. Im Nachsorgeprogramm einer 2004 publizierten Studie wurden neben jährlicher Bildgebung die CEA-Bestimmungen im ersten Jahr dreimonatlich und im zweiten und dritten Jahr halbjährlich durchgeführt (8). Bei den 530 eingeschlossenen Patienten wurden in 29 Prozent der Fälle Rezidive diagnostiziert, davon 42 Prozent infolge Symptomabklärung und 58 Prozent durch Nachsorgeuntersuchungen. Asymptomatische Rezidive gingen in der Hälfte aller Fälle mit einer CEA-Erhöhung einher. Deshalb wird neu die engmaschigere Kontrolle dieses Parameters empfohlen: im ersten postoperativen Jahr vierteljährlich, im zweiten und dritten Jahr halbjährlich und im vierten und fünften postoperativen Jahr wie bis anhin jährlich. Trotz dieser intensiven CEA-Kontrolle, kombiniert mit jährlicher Bildgebung, konnte letztlich nur ein Fünftel aller Patienten mit Rezidiv einer potenziell kurativen Operation zugeführt werden, jedoch signifikant häufiger, wenn das Rezidiv durch die Nachsorge und nicht infolge Symptomabklärung diagnostiziert wurde.

Bildgebende Verfahren

Der genaue Stellenwert diverser bildgebender Verfahren, welche Lokalrezidive, Leber- und Lungenmetastasen zu erfassen suchen, ist weiterhin offen und nicht durch strikte Evidenz gesichert, was sich in den uneinheitlichen ausländischen Richtlinien von Nachsorgeprogrammen widerspiegelt. Indirekte Hinweise scheinen einen Überlebensvorteil durch die Nachsorge mittels Computertomografie (CT) zu ergeben, welche eine erhöhte Frequenz kurativer Resektionen von Leber- und Lungenmetastasen ermöglicht. Bezüglich Entdeckung asymptomatischer Lebermetastasen ist die Abdomensonografie, allerdings nur bei optimaler Qualität und nach Möglichkeit kontrastmittelverstärkt, eine valable Alternative zur Computertomografie. Offen ist, ob die Abdomen-CT immer mit einer Thorax-CT ergänzt werden soll, denn Lungenmetastasen sind beim Rektumkarzinom gleich häufig wie Lebermetastasen, gehen aber weniger oft mit

einer CEA-Erhöhung einher. Am schwächsten erscheint die Evidenz für das Becken-CT nach Rektumkarzinom, da wie erwähnt die Lokalrezidivhäufigkeit deutlich abgenommen hat und Lokalrezidive nur selten kurativ behandelbar sind.

Entsprechend diesen Darstellungen gestalten sich die revidierten SGG/SSG-Empfehlungen, die sich auf die Stadien II und III beschränken. Ein Nachsorgeprogramm sollte zudem nur durchgeführt werden, wenn bei einem Rezidiv auch therapeutische Konsequenzen zu erwarten sind. ♦

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Kaspar Truninger
SRO Spital Langenthal
4901 Langenthal
E-Mail: k.truninger@sro.ch

Potenzielle Interessenkonflikte: keine

Literatur:

1. Neugut A.I. et al.: Incidence and recurrence rate of colorectal adenomas: a prospective study. *Gastroenterology* 1995; 108: 402–408.
2. Avidan B. et al.: New occurrence and recurrence of neoplasms within 5 years of a screening colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1524–1529.
3. Criblez D.: Revidierte Konsensus-Empfehlungen zur Nachsorge nach koloskopischer Polypektomie und nach kurativ operiertem kolorektalen Karzinom. *Schweiz Med Forum* 2007; 7: 994–999.
4. Cunningham K.S. et al.: Serrated mucosal lesions of the colorectum. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 48–55.
5. Kobayashi H. et al.: Characteristics of recurrence and surveillance tools after curative resection for colorectal cancer: a multicenter study. *Surgery* 2007; 141: 67–75.
6. Figueredo A. et al.: Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer* 2005; 5: 26.
7. Rodriguez-Moranta F. et al.: Postoperative surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 386–393.
8. Chau I. et al.: The value of routine serum carcinoembryonic antigen measurement and computed tomography in the surveillance of patients after adjuvant chemotherapy for colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1420–1429.